

**STÖRFAKTOREN BEI DER KONTINUIERLICHEN
INTRAVENÖSEN INSULININFUSION
MIT HILFE TRAGBARER DOSIERGERÄTE**

GERHARD KLEPPMEIER

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0093

Aus der
früheren Medizinischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring
- Akademisches Lehrkrankenhaus -

jetzt

III. Medizinische Abteilung des
Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen
- Akademisches Lehrkrankenhaus -

Leiter: Prof.Dr.K.D. Hepp

STÖRFAKTOREN BEI DER KONTINUIERLICHEN INTRAVENÖSEN
INSULININFUSION MIT HILFE TRAGBARER DOSIERGERÄTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Kleppmeier

aus
München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K.D.Hepp
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R.Landgraf
Dekan:	Prof. Dr. W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung	27.05.1986

1. Einführung

1

2. Zielsetzung

2

3. Methodik

3

4. Ergebnisse

4

5. Diskussion

5

6. Fazit

6

7. Literaturverzeichnis

7

8. Anhang

8

9. Zusammenfassung

9

10. Bibliographie

10

11. Glossar

11

12. Index

12

13. Literaturverzeichnis

13

14. Anhang

14

15. Zusammenfassung

15

16. Bibliographie

16

17. Glossar

17

18. Index

18

19. Literaturverzeichnis

19

20. Anhang

20

21. Zusammenfassung

21

22. Bibliographie

22

23. Glossar

23

24. Index

24

25. Literaturverzeichnis

25

26. Anhang

26

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Einführung	1
1.2 Fragestellung	6
2. <u>Material und Methoden</u>	9
2.1 Aufbau des Regelkreises	9
2.2 Geräte	12
2.2.1 Der Glukoseanalyser	12
2.2.2 Der Tischrechner	13
2.2.3 Die Insulininfusionspumpe	14
2.3 Funktion des Regelkreises	16
3. <u>Störung der Blutglukoseregulation durch bewegungsbedingte Blutzuckerschwankungen</u>	18
3.1 Probanden	18
3.1.1 Auswahlkriterien	18
3.1.2 Klinische Daten	18
3.2 Versuchsdurchführung	19
3.3 Ergebnisse	24
3.3.1 Quantifizierung der bewegungs- induzierten Blutglukoseschwan- kungen bei Diabetikern	24
3.3.2 Quantifizierung der bewegungs- induzierten Blutglukoseschwan- kungen bei nichtdiabetischen Kontrollpersonen	28
3.4 Diskussion	31

4. <u>Beeinträchtigung der Blutglukoseregulation</u>	
<u>durch einen verspäteten Insulininfusions-</u>	
<u>beginn</u>	33
4.1 Probanden	33
4.1.1 Auswahlkriterien	33
4.1.2 Klinische Daten	33
4.2 Versuchsdurchführung	33
4.3 Ergebnisse	36
4.4 Diskussion	42
5. <u>Störfaktor autonome Neuropathie</u>	44
5.1 Einleitung	44
5.2 Probanden	45
5.2.1 Auswahlkriterien	45
5.2.2 Klinische Daten	45
5.3 Versuchsdurchführung	48
5.4 Ergebnisse	48
5.5 Diskussion	52
6. <u>Zusammenfassung</u>	54
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	56
8. <u>Lebenslauf</u>	65

1. Einleitung

1.1 Einführung

Zur Vermeidung der gefürchteten Spätschäden bei Patienten mit Diabetes mellitus ist nach verbreiteter Auffassung die gute Blutzuckereinstellung über Jahre entscheidend. Tchobroutsky kam nach dem Studium zahlreicher Publikationen zu dem Schluß, daß Mikroangiopathie und neuropathische Veränderungen beim Diabetes mellitus direkte Folge des Insulinmangels bzw. der Hyperglykämie sind. Die gute Stoffwechselführung sei auch bei schon bestehenden Veränderungen ein durchaus lohnendes Ziel (5,8,45).

Je besser es gelingt, die Funktionsweise des gesunden Pankreas zu imitieren, umso besser wird auch die Blutzuckereinstellung des insulinpflichtigen Diabetikers sein. Ein Weg zu diesem Ziel ist neben der Transplantation von Pankreasgewebe die Anwendung einer künstlichen B-Zelle.

Die Ära der künstlichen B-Zellen wurde von A.H.Kadish eingeleitet, der 1963 als erster ein rückgekoppeltes System zur Blutzuckersteuerung vorlegte (18). Dieser Apparat verabreichte Insulin oberhalb eines Grenzwertes von 150 mg/dl BG und Glukagon unterhalb eines Wertes von 50 mg/dl BG. Infusionsgeschwindigkeit und Schwellenwerte konnten frei gewählt werden.

Algorithmen zur blutzuckergesteuerten Insulinapplikation wurden erstmals von Albisser (1,2) und Pfeiffer (27) 1973 vorgelegt. Albisser und seine Mitarbeiter experimentierten mit pankreatektomierten Hunden, denen kontinuierlich Blut zur Glukosebestimmung entnommen und nach der Blutzuckerhöhe und -tendenz Insulin bzw. Glukose zugeführt wurde. Die Autoren stellten den Vorteil eines Algorithmus heraus, der mit prospektiven, gegenüber einem, der mit aktuellen Blutzuckerwerten arbeitete. Die Blutzuckerexkursionen wurden kleiner, der Insulinverbrauch geringer. Als Hemmschuh in der Entwicklung eines implantierbaren künstlichen Pankreas erwies sich bislang das Fehlen eines geeigneten Sensors, der die Glukose auf längere Zeit im strömenden Blut messen kann, ohne z.B. durch Thrombozyten- oder Fibrinauflagerung unbrauchbar zu werden. Man ging deshalb mehr und mehr auf die Verfeinerung von programmierten Infusionssystemen über, die ohne Computer, der die Pumpe steuert und ohne den anfälligen Glukosesensor auskommen.

Als erste publizierten Slama und Mitarbeiter ihre Ergebnisse über die kontinuierliche intravenöse Insulininfusion (44). Sie untersuchten sieben Diabetiker, denen im Vergleich zur herkömmlichen subkutanen Injektionstherapie eine konstante Menge Insulin, die nach dem bisherigen Bedarf berechnet war, mittels einer Pumpe intravenös verabreicht wurde. Der Vor-

teil war, daß sich die Patienten frei bewegen konnten und nicht, wie bei den personalintensiven und apparativ aufwendigen glukosegesteuerten, rückgekoppelten Infusionssystemen (3,20,22) im Bett liegen mußten. Mit dieser Therapie wurde zwar im Vergleich zur konventionellen Insulininjektionsbehandlung keine signifikant bessere Stoffwechseleinstellung erreicht, doch der Insulinverbrauch war im Vergleich zur herkömmlichen Therapie deutlich niedriger.

Die Stoffwechseleinstellung stabiler wie instabiler Diabetiker konnte mit einem stationären Gerät zur programmierten Insulininfusion signifikant verbessert werden, das Hepp und Mitarbeiter 1975 vorstellten (13). Eine gewisse Mobilität der Patienten konnte durch 4 - 6 m lange Infusionsschläuche erreicht werden. Von Anfang an waren die natürlichen Insulinsekretionsprofile das vorgegebene Therapieprinzip: Mit der kontinuierlich infundierten, bei Bedarf im Tag/Nacht-Rhythmus variierten Basalrate wurde die Nüchternsekretionsrate und durch patientengesteuerte Abrufen zu den Mahlzeiten wurden die kohlenhydrat-stimulierten Insulinspitzen imitiert. Durch den Insulinabruf zu Beginn einer Mahlzeit stiegen die Plasmainsulinspiegel bei der intravenösen Infusion ca. 3 - 5 min vor der Blutglukose an. Damit konnte, im Gegensatz zur Blutglukoseregulation mit Hilfe

rein rückgekoppelter Geräte, auch die kephale Phase der Insulinsekretion nachgeahmt werden (30,31).

Deckert und Mitarbeiter hatten 1976 bei der Einstellung von instabilen Typ I diabetischen Patienten Erfolg, die sich unter herkömmlicher Behandlung als besonders problematisch und von der Einstellungsqualität her letztlich als unbefriedigend erwiesen hatten (7).

Renner und Mitarbeiter trugen zum erstenmal 1977 Ergebnisse mit einer miniaturisierten, tragbaren Infusionspumpe vor, die in der Abteilung für Bio-medizinische Technik der Siemens AG in Erlangen konstruiert wurde (31). 1978 verglichen sie die in fixen Infusionsraten vorgegebene und die patientengesteuerte Insulininfusion mit der herkömmlichen, subkutanen Therapie (32). Beide Therapieformen einer kontinuierlichen Infusion waren der herkömmlichen Diabetes-therapie überlegen. Im übrigen stellte sich heraus, daß mit dieser neuen Art der Insulintherapie auch bei zwei Diabetikern vom Brittle-Typ die Blutzuckereinstellung signifikant verbessert werden konnte. Besonders hervorgehoben wurde der erhöhte Insulinbedarf am Morgen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Gruppen (4,9,10,14,15,17,24). Der intravenösen Insulininfusion folgte bald die subkutane (28) und die intraperitoneale (38).

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Zugangswege waren wiederholt Gegenstand kontroverser Diskussionen (39). So lange kein stabiler Glukosesensor zur Verfügung steht, ist das vorläufige Ziel der Infusionstherapie die Implantation eines gesteuerten Systems. Erste positive Erfahrungen mit implantierbaren Pumpen liegen bereits vor. Die Therapie mit ferngesteuerter intravenöser (46) oder intraperitonealer (38,40) Insulinzufuhr führte zu einer deutlichen Verbesserung der Stoffwechselsituation.

1.2 Fragestellung

Es war das Ziel der vorliegenden Studien, qualitativ und quantitativ Störfaktoren zu untersuchen, die bei der kontinuierlichen Insulininfusion mit Hilfe tragbarer Dosiergeräte auftreten können. Die Arbeiten wurden unter Anwendung der hybriden intravenösen Insulinzufuhr (programmierter Abruf und rückgekoppelte Infusion) am mobilen Typ I diabetischen Patienten durchgeführt (29,34). Dieses rückgekoppelte Insulininfusionssystem sollte unter standardisierten klinischen Bedingungen hinsichtlich verschiedener störender Einflußgrößen geprüft werden:

1) Bewegungsbedingte Blutzuckerschwankungen:

1981 wurden bewegungsbedingte Blutzuckerschwankungen erstmals als ungewöhnliches Phänomen bei Diabetikern beschrieben (34). Nach gewöhnlichem Gehen von 2 - 5 min Dauer stellte sich bei den Patienten ein steiler Abfall der Blutglukose bis zu 30 mg/dl ein, der während einer Ruhepause von 2 - 3 min Dauer sich rasch wieder vollständig oder nahezu ausglich.

Die Studie sollte folgende Fragen beantworten:

- Können die dargestellten Blutglukoseexkursionen ein rückgekoppeltes System aus dem Gleichgewicht bringen?
- Wie verhalten sich die Schwankungen in zeitlicher Abhängigkeit vom zugeführten Insulin?
- Treten die Schwankungen auch bei gesunden Personen

auf und wenn ja, in welchem zeitlichen Zusammenhang mit den Mahlzeiten?

- Welche Forderungen sind an ein Infusionssystem zu stellen, damit nachteilige Auswirkungen der bewegungsbedingten Blutzuckerschwankungen vermieden werden können?

2) Verspäteter Start der Insulininfusion:

Mit dieser Studie sollte die Bedeutung einer zeitgerechten Insulinzufuhr während einer Mahlzeit herausgestellt werden. Dabei wurden Veränderungen aufgezeigt, die sich bei einer zehnminütigen Verschiebung der Insulinzufuhr bezüglich des Beginns der Mahlzeit ergaben. Im einzelnen sollte dabei geklärt werden:

- Welche Auswirkungen haben solche Verschiebungen auf den Blutglukoseverlauf?
- Wie wirken sie sich auf den Insulinverbrauch aus?
- Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich für den Träger einer Pumpe mit hybrider intravenöser Insulinzufuhr?

3) Vergleich der Stoffwechseleinstellung von Typ I Diabetikern mit und ohne autonomer Neuropathie:

Diese Studie sollte folgende Fragen beantworten:

- Wie können postprandiale Blutglukosekurven bei Patienten mit autonomer Neuropathie charakterisiert werden?

- Welche Unterschiede bezüglich des postprandialen Glukoseverlaufs bestehen bei Patienten mit und ohne autonomer Neuropathie?

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau des Regelkreises

Eine schematisierte Darstellung des Regelkreises gibt Abb.1 wieder. Die Untersuchungen wurden an einem System durchgeführt, das von Piwernetz, Renner und Hepp erstmals beschrieben wurde (29). Grundelemente im Regelkreis waren ein tragbares Insulininfusionsgerät, ein programmierbarer Tischrechner, sowie ein Glukosemeßgerät.

Die Zykluszeit für den Regelvorgang betrug im allgemeinen 6 Minuten. Sie konnte nach den jeweiligen Erfordernissen auf höchstens 1,5 Minuten verkürzt werden. Zunächst wurden aus einer Braunüle am Unterarm des Patienten mittels einer Mikropipette 25 µl venöses Blut entnommen (Abb.2A). Das Blut wurde in den Glukoseanalyzer injiziert, der nach 40 sec den Blutglukosewert in mg/dl digital anzeigte (Abb.2B). Das Ergebnis wurde sodann in den programmierten Rechner eingegeben, der aus dem aktuellen Blutzuckerwert und dem Trend der letzten drei bis vier Werte die neue Infusionsrate berechnete (Abb.2C). Diese Rate wurde nun an der tragbaren Insulininfusionspumpe eingestellt (Abb.2D). Die rückgekoppelte Infusion wurde so modifiziert, daß jeweils bei Beginn der Mahlzeiten 4 E/h Insulin infundiert wurden, so daß man von einem hybriden Insulininfusionssystem (gesteuerte plus geregelte Infusion) sprechen kann (29,34).

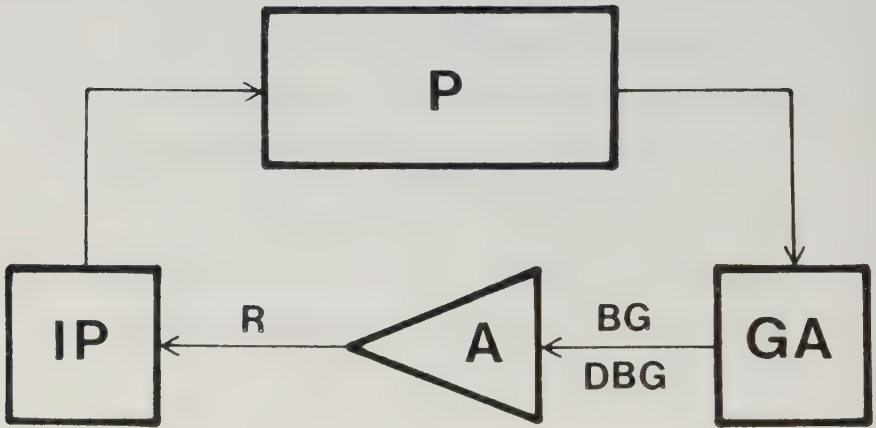


Abb.1 Schema des Regelkreises

Dem Patienten (P) wird Blut entnommen, dessen Glukosekonzentration (BG) im Glukoseanalyzer (GA) bestimmt wird. Aus den Werten BG und DBG (Differenzenquotient) bestimmt der Computer nach dem Algorithmus (A) die Insulininfusionsrate (R), die an der Infusionspumpe (IP) eingestellt wird.



A)



B)



C)



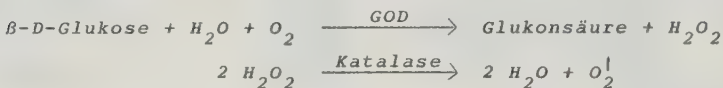
D)

Abb. 2 Fotografische Darstellung einzelner Schritte während der rückgekoppelten Infusion

2.2 Geräte

2.2.1 Der Glukoseanalyzer

Es kam der Glukoseanalyzer YSI 23 A von Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, Ohio USA, zur Anwendung. Dieses Gerät mißt den Blutzucker auf der Basis der Glukoseoxidase-methode und hat im Gegensatz zur photo-metrischen Hexokinase-methode den Vorteil einer direkten Bestimmung im Vollblut. Die Meßreaktion läuft wie folgt:



Die MeBelektrode trägt, immobilisiert zwischen zwei Membranen, das Enzym Glukoseoxidase. Dieses Enzym oxidiert die Glukose zum Glukonat und reduziert dabei Sauerstoff zu Wasserstoffperoxid. Das Wasserstoffperoxid wird mittels einer im Puffer gelösten Katalase in Wasser und Sauerstoff gespalten. Die resultierende Sauerstoffspannung wird durch eine Ag-Pt-O Elektrode gemessen und ist proportional der Glukosekonzentration in der vorliegenden Probe. Neben dem Vorteil einer direkten Messung aus dem Vollblut mißt das Gerät auch genauer als Reduktionsmethoden (z.B. nach Hagedorn-Jensen), die wegen anderer reduzierender Stoffe im Blut zu hohe Werte bestimmen.

Besonders wichtig für die differentielle Regelung und die Auswertung relativ kleiner Blutglukoseveränderungen ist die Stabilität und Reproduzierbarkeit der Messungen.

Es wurden aus diesem Grunde ca. alle 1 - 2 Stunden Messungen mit einer Eichlösung durchgeführt, die 200 mg/dl bzw. 500 mg/dl Glukose enthielt. Erforderlichenfalls wurde nachjustiert. Anhand von 67 Eichmessungen, die unausgewählt an verschiedenen Tagen im Laufe der Untersuchungen erfolgten, wurde die Reproduzierbarkeit statistisch überprüft. Für den Mittelwert der Meßwerte vor der Eichung ergab sich:

$$BG = 199 \pm 3 \text{ mg/dl}$$

wobei der mittlere Zeitabstand zwischen den Messungen 87 ± 40 min betrug.

Als Fehlerquellen für die Abweichung des Mittelwertes kommen in Frage:

a) Fehler bei der Probennahme (Verdampfen der Eichlösung, Verschleppen von Spülflüssigkeit)

b) Fehler des Meßvolumens (Luftblasen in der Pipette)

c) Verstärker- und Elektrodendrift des Meßgerätes

Weitere Berichte über die Stabilität und Genauigkeit des Gerätes finden sich bei Lambotte und Mitarbeiter, bei Piwernetz sowie bei Nietmann und Mitarbeitern (22,25,30).

2.2.2 Der Tischrechner

Verwendet wurde der programmierbare Taschenrechner TI 59 von Texas Instruments, Dallas, Texas, USA.

2.2.3 Die Insulininfusionspumpe

Zur kontinuierlichen intravenösen Insulinzufuhr wurde zunächst eine Minipumpe der Firma Siemens verwendet, die Steuereinheit, Pumpe und Insulinreservoir integriert enthielt. Zuletzt war ein Gerät der gleichen Firma im Einsatz, das zwar extrakorporal angewandt wurde, aber auch für die Implantation geeignet wäre. Abb.3 zeigt das Gerät Promedos E1 von Siemens (43).

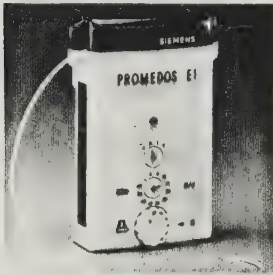


Abb.3 Insulindosiergerät PROMEDOS E1 der Fa. Siemens

Maße: 125 x 77 x 25 mm, Basalrate in Stufen von 0,125 bis 2,5 E/h, Zusatzinfusion von 1 bis 10 E/h einstellbar. Insulinspeicher mit 10 ml Altinsulin Hoechst CS (40 E/ml).

Das Gerät wurde am Arm des Patienten fixiert. Insulin wurde über einen Silikonkatheter in der Kubital- oder Oberarmvene appliziert. Der Patient konnte sich frei bewegen und war durch die Pumpe nur unwesentlich behindert.

Am Gerät konnten 15 verschiedene Basalraten eingestellt werden, die von 0,125 bis 2,5 E/h reichten. Zudem konnten vor den Mahlzeiten mittels eines Drehschalters zusätzlich Abrufraten zwischen 1 und 10 E/h abgerufen werden, die sich auf die jeweilige Basalrate aufsetzten und nach einer Stunde automatisch abgeschaltet wurden. Als Weiterentwicklung im Hinblick auf die Implantierbarkeit der Insulinpumpe wurde bei einem Teil der Patienten ein Zweikomponentengerät der Firma SIEMENS verwendet. Es bestand aus dem als Implantat konzipierten, nachfüllbaren Insulindosiergerät DFA 1, das drahtlos bis zu einer Distanz von 10 cm durch das Programmier- und Kontrollgerät PFA 1 programmiert und überwacht werden konnte. Ebenso wie bei PROMEDOS EI erfolgte die Dosierung nach dem Konzept mit veränderbarer Basalrate und aufsetzbaren einstündigen Rechteckprofilen. Die erfolgreiche Programmierung, die aktuelle Infusionsrate und einen eventuellen Katheterverschluß zeigten optische und akustische Signale an. Die Insulininfusion konnte im Notfall durch einen Magneten unterbrochen werden. Die Insulinpumpe wurde durch eine Lithium-Batterie mit Energie versorgt. Bei einem Insulinreservoir von 10 ml, einer Konzentration des verwendeten Insulins von 100 E/ml und einem täglichen Bedarf von 40 E, war somit eine Arbeitsdauer von mindestens 3 Wochen garantiert.

2.3 Funktion des Regelkreises

Wie bereits oben vermerkt, war Kernelement des Regelkreises ein programmierbarer Tischrechner, der nach einem vorgegebenen Algorithmus die zu wählenden Infusionsraten errechnete. Zur Entwicklung dieses Algorithmus, der im folgenden kurz skizziert werden soll, sei auf die Arbeit von Piwernetz verwiesen (30). Die Rechenvorschrift (=Algorithmus) ordnet in immer gleicher Weise zwei Eingangsgrößen (BG und DBG) eine Ausgangsgröße (R) zu.

$$R = \frac{R_{\max}}{3} \cdot \frac{(F \cdot \text{DBG} - 25 \cdot S \cdot X) \cdot X}{25 \cdot (H + C \cdot X1 \cdot X1)}$$

- hierbei ist:
- R die zu errechnende Infusionsrate
 - $R_{\max}$ die maximale Insulin-Infusionsrate
 - BG die aktuelle Blutglukosekonzentration
 - DBG der Differenzenquotient $\Delta \text{BG} / \Delta t$
 - $X = (\text{BG} - \text{BGO} - K) / 20$
 - $X1 = (\text{BG} - \text{BGO}) / 20$
 - BGO der Referenzwert der Blutglukosekonz.
 - K, H, S, C, F regeltechnische Konstanten

Der Algorithmus wurde in der vorliegenden Arbeit dahingehend modifiziert, daß zu Beginn einer Mahlzeit bereits eine Abruftrate vorgeschaltet wurde. Es sollte damit die kephale Phase der physiologischen Insulinsekretion imitiert und die zeitliche Verzögerung durch die Regelung ausgeglichen werden. Die Vorteile dieses "Vorhaltens" hinsichtlich des Insulinverbrauchs und einer verbesserten

postprandialen Glukosekurve im Vergleich zur rein rückgekoppelten Steuerung konnte nachgewiesen werden (29,30,34). Danach trat die Steuerung mit dem Algorithmus in Kraft. Das Zeitintervall zwischen zwei Blutzuckermessungen konnte infolge der Meßzeit des Glukoseanalyzers und des Rechenvorganges auf minimal 1,5 Minuten verkürzt werden. Nach den Mahlzeiten wurden die Messungen in engeren Abständen vorgenommen, um den entscheidenden Anstieg der Blutglukosekurve zu erfassen und dadurch die zeitgerechte Insulinzufuhr gewährleisten zu können. Im Zeitraum nach einer beendeten Regelung (ca. 60 min nach Beginn einer Mahlzeit) bis zum Beginn der nächsten Mahlzeit wurde nur etwa alle 15 bis 30 min gemessen. Nach ca. 60 min war in der Regel die Kohlenhydratresorption aus dem Darm abgeschlossen, die Insulinwirkung eines Bolus klang nach ca. 30 min aus. Die Blutzuckerwerte bewegten sich dann um den angestrebten Referenzwert BGO.

3. Störung der Blutglukoseregulation durch bewegungsbedingte Blutzuckerschwankungen

3.1 Probanden

3.1.1 Auswahlkriterien

An dieser Studie nahmen 11 Typ I diabetische und ein Typ IIb diabetischer Patient (= Erwachsenenentyp mit Adipositas) teil. Diese Patienten hatten das städtische Krankenhaus München-Oberföhring zur Neueinstellung ihrer Zuckerkrankheit aufgesucht. Mit Ausnahme des Patienten G.B. waren alle nach dem C-Peptid-Test (12) eindeutig als Typ I Diabetiker zu klassifizieren, da nach intravenöser Gabe von 1 mg Glukagon kein Anstieg des C-Peptides erfolgte. Als Vergleichskollektiv stellten sich 6 stoffwechselgesunde Angehörige des städtischen Krankenhauses München-Oberföhring zu Verfügung.

Sämtliche Probanden wurden über Ziel und Inhalt der Studie in Kenntnis gesetzt und hatten ihre Einwilligung gegeben.

3.1.2 Klinische Daten

Das Durchschnittsalter der beteiligten Patienten betrug $41,2 \pm 4,7$ Jahre, wobei die mittlere Diabetesdauer $6,6 \pm 1,3$ Jahre betrug. Der jüngste Patient war 17, der älteste 71 Jahre alt. Die durchschnittliche Insulinbehandlungsdauer der Patienten betrug $6,6 \pm 1,3$ Jahre. Das Patientenkollektiv erhielt eine Diät von durchschnittlich 8145 ± 400 kJ. Das Broca'sche Idealgewicht war im

Mittel $104,0 \pm 2,7\%$. Die sechs Kontrollpersonen hatten ein mittleres Alter von $33,3 \pm 3,6$ Jahren, ein mittleres Körpergewicht von $100 \pm 2\%$ nach Broca, fühlten sich gesund und litten unter keinen Infekten (Tab. 1 und 2).

3.2 Versuchsdurchführung

Alle Patienten waren im Rahmen der Untersuchungen wenigstens drei Tage Träger einer Insulininfusionspumpe. Zunächst wurde am Vorabend des eigentlichen Studienbeginns unter sterilen Kautelen ein peripherer Venenkatheter aus Polyäthylen in die Vena mediana cubiti oder in die Vena cephalica gelegt. Dann wurde über Nacht eine Basalrate infundiert, deren Höhe sich aus der Korrelation zwischen Körpergewicht und erforderlicher basaler Insulininfusionsrate ergab (Abb.4). Die mittlere Basalrate von 11 Typ I Diabetikern hatte bei $1.05 \text{ E}/60 \text{ min}$ gelegen (35). Eine Regressionsgerade über einer Punktwolke ($r=0.944$) zeigt den linearen Zusammenhang zwischen beiden Größen.

An den Versuchstagen wurde den Patienten in Abständen von 3 - 15 min über einen heparinisierten venösen Zugang (Viggo-Braunüle Größe 1) am Unterarm Blut entnommen. Die Glukosekonzentration wurde unmittelbar im Vollblut bestimmt.

Nach Abschalten der zur Mahlzeit abgerufenen erhöhten Insulininfusionsrate wurden die Patienten zu einem kurzen Spaziergang aufgefordert ($v = 1.1 \text{ m/s}$, Dauer 2 min).

Kurz vor und kurz nach dieser leichten Muskelarbeit wurde die Blutglukose bestimmt. Diese Prozedur wurde anschließend in fünfminütigen Abständen wiederholt.

Die Vergleichspersonen, die am Morgen des Versuchstages nüchtern waren, unterzogen sich zunächst mehrmals den gleichen körperlichen Belastungen. Die Blutglukosekonzentration wurde ebenfalls vor und nach den Übungen gemessen. Anschließend wurde ein oraler Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose durchgeführt. Eine Stunde nach dem Glukosetrunk wurden dann die Gehstreckenbelastungen wiederholt.

Tab.1: Klinische Charakteristika der 11 Typ I Diabetiker,
des Typ IIb Diabetikers und der 6 Kontrollpersonen.
Mittelwerte mit mittlerem Fehler des Mittelwertes.

Gruppe	Person/ Geschlecht	Alter (Jahre)	Abweichung vom Idealgew. Broca (in %)	Diabetes- dauer (Jahre)
Typ I	K.L. w	61	87	5
Diabet.	R.M. m	53	100	9/12
	D.J. w	71	107	10
	S.H. m	41	95	4
	L.H. w	34	110	15
	H.S. w	25	117	11
	S.H. m	42	109	1
	K.H. m	22	97	8
	G.A. w	47	116	4
	M.H. w	40	109	4
	H.K. w	17	97	10
	$\bar{x}$	41.2	104.0	6.6
	S.E.M.	4.7	2.7	1.3
TypIIb	G.B. m	46	150	23
Kontr.	C.L. w	42	100	-
Pers.	R.R. m	44	110	-
	M.J. w	24	100	-
	L.E. w	40	95	-
	F.G. m	25	98	-
	K.G. m	25	97	-
	$\bar{x}$	33.3	100	-
	S.E.M.	3.6	2.0	-

Tab.2: Angaben zu Therapie und Spätkomplikationen der
untersuchten 11 Typ I Diabetiker und eines
Typ IIb diabetischen Patienten.

Rp = Retinopathie, Pn = Polyneuropathie, Np = Nephro-
pathie, Zp = Zystopathie, I = Impotenz

Gruppe	Patient	Dauer der Insulinther. (Jahre)	Dosis unter s.c. Ther. (E)	Diät (BE)	(kJ)	Spätkompli- kationen
Typ I	K.L.	5	24/4/12	15	7100	Pn
Diab.	R.M.	9/12	12/0/0	18	8400	-
	D.J.	10	26/0/10	16	7500	-
	S.H.	4	14/0/8	20	9200	-
	L.H.	15	36/0/16	12	5900	Rp, Np
	H.S.	11	40/0/25	14	6700	-
	S.H.	1	24/0/15	18	8400	-
	K.H.	8	32/0/16	23	10500	-
	G.A.	4	30/0/14	16	7500	Rp
	M.H.	4	24/0/14	22	10000	-
	H.K.	10	40/0/20	18	8400	-
	$\bar{x}$	6.6		17.5	8145	
	S.E.M.	1.3		1.0	400	
Typ IIb	G.B.	2	32/0/12	16	7500	Rp, Pn,
Diab.						Zp, I

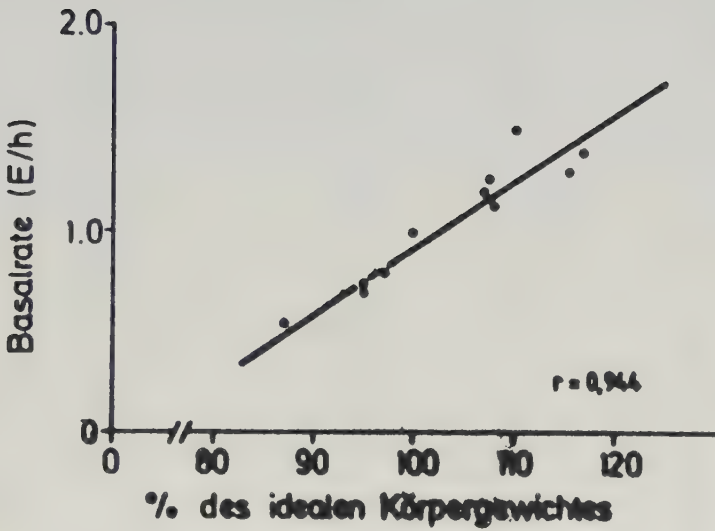


Abb.4 Korrelation zwischen erforderlicher Basalrate und Körpergewicht des Pumpenträgers (Berechnung nach Broca), die nach einem 4 - 6 tägigen Verlauf einer Pumpentherapie ermittelt wurde. n = 11 (aus 35)

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Quantifizierung der bewegungsinduzierten Blutglukoseschwankungen bei Diabetikern

Am Beispiel des Blutzuckerverlaufs der Patientin D.J. werden die durch Muskularbeit ausgelösten glykämischen Exkursionen dargestellt (Abb.5). Bei einem Referenzwert von 100 mg/dl und einer Basalrate von 1,25 E/h konnte über einen Zeitraum von 9 Stunden eine MBG (mittlere Blutglukosekonzentration) von 112 mg/dl und für MAGE (mean amplitude of glycemic excursion) (41) ein Wert von 32 mg/dl erreicht werden. Diese Verhältnisse lassen sich also durchaus mit physiologischen Bedingungen vergleichen. Die gestrichelten Linien oberhalb der Glukosekurve kennzeichnen die durchgeführten Gehübungen. Es zeigt sich, daß die Glukoseschwankungen mit zunehmender Entfernung von den Insulinspitzen nach einer Mahlzeit kleiner werden. Tab.3 zeigt eine Zusammenstellung der Meßwerte ($\pm$ SD und $\pm$ SEM) bei den untersuchten Patienten. Es sind jeweils die Blutzuckerabfälle- und nachfolgenden wiederanstiege, die unmittelbar nach beendetem Gehen zustandekommen, sowie die Differenzen, in drei verschiedenen Gruppen dargestellt. Innerhalb der ersten 20 min nach Abschalten der letzten erhöhten Insulininfusionsrate betrugen die mittleren Abfälle $17,1 \pm 1,7$ ($\bar{x} \pm$ SEM) mg/dl, die mittleren Anstiege $8 \pm 1,2$ mg/dl.

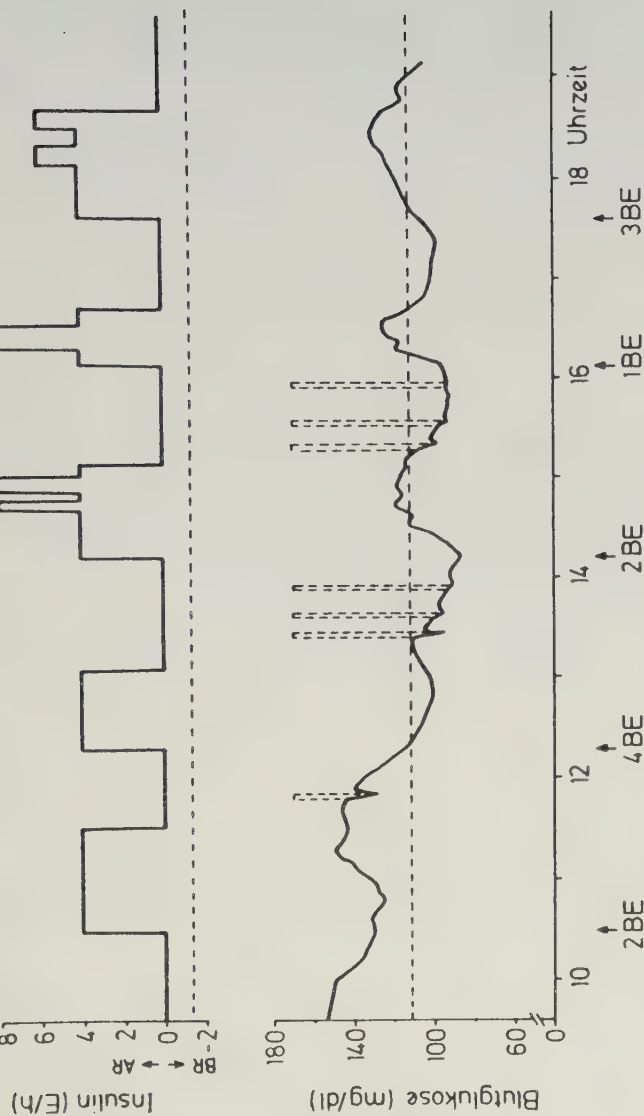


Abb. 5 Kontinuierliche, halbautomatische Insulininfusion bei einer 71-jährigen Typ I Diabetikerin. Die Gehstrecken sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. AR = Abrufzeit, BR = Basalrate = 1,25 E/h, MBG = 112 mg/dl, MAGE = 32 mg/dl, infundierte Insulinmenge im dargestellten Untersuchungszeitraum 21 E. Der Mahlzeitenbeginn ist durch Pfeile gekennzeichnet.

Tab.3: Anstieg (↑) und Abfall (↓) des Blutglukosespiegels nach einer Geheleistung von 2 min bei 11 Typ I Diabetikern und einem Typ IIb diabetischen Patienten in Abhängigkeit vom Zeitabstand zwischen dem Abschalten der letzten Insulininfusionsrate und dem Zeitpunkt der Muskelarbeit.

Patient	A = 0 - 20 min			B = 20 - 40 min			C über 40 min		
Typ I	↓	↑	Δ	↓	↑	Δ	↓	↑	Δ
Diab.									
K.L.	15	8	7	12	6	6	6	2	4
	21	15	6	14	9	5			
R.M.	6	2	4	5	2	3	6	1	5
D.J.	10	3	7	6	2	4	4	3	1
	15	12	3	7	5	2	4	3	1
S.H.	26	15	11	8	3	5	0	0	0
L.H.	14	5	9	11	8	3	4	2	2
H.S.	24	12	12	14	6	8	0	0	0
S.H.	23	10	13	10	9	1	6	5	1
	32	11	21	6	4	2			
K.H.	17	5	12	11	4	7	0	0	0
G.A.	16	12	4	12	9	3	3	2	1
M.H.	11	4	7	2	1	1	0	0	0
H.K.	11	2	9	4	3	1	2	1	1
	15	4	11						
$\bar{x}$	17.1	8.0	9.1	8.7	5.1	3.6	2.9	1.6	1.3
S.D.	6.7	4.5	4.4	3.7	2.7	2.2	2.4	1.5	1.5
S.E.M.	1.7	1.2	1.1	1.0	0.7	0.6	0.7	0.4	0.5
Patient									
Typ IIb									
Diab.									
G.B.	13	5	8	3	3	0	0	0	0
	8	4	4	7	2	5	0	0	0

Fand die Muskularbeit im Zeitraum 20 - 40 min nach Abschalten der letzten Insulinspitze bzw. noch später statt, dann lauteten die entsprechenden Zahlen $8,7 \pm 1$ mg/dl bzw. $5,1 \pm 0,7$ mg/dl und $2,9 \pm 0,7$ mg/dl bzw. $1,6 \pm 0,4$ mg/dl. Die Unterschiede zwischen den Glukosekonzentrationsschwankungen sind statistisch signifikant (Tab.4).

Auch bei dem Typ IIb diabetischen Patienten G.B. ist das Phänomen in vergleichbarer Ausprägung nachweisbar.

Tab.4: Darstellung der Signifikanzniveaus ($p \leq x$, nach dem Student t Test), auf denen sich die bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen während unterschiedlicher Zeiträume nach Abschalten der letzten erhöhten Insulininfusionsraten unterscheiden. Vergleiche Tab.3.

	A zu B	A zu C	B zu C
Blutzuckerabfall:	0.005	0.005	0.005
Blutzuckeranstieg:	0.05	0.005	0.005
Differenz:	0.005	0.005	0.005

3.3.2 Quantifizierung der bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen bei Nichtdiabetikern

Abb.6 zeigt den Verlauf des Blutzuckerspiegels bei Proband F.G., der den höchsten postprandialen Blutglukoseanstieg aufwies. Gestrichelte Linien weisen auf die absolvierten Gehleistungen hin, ein Pfeil zeigt den Zeitpunkt der oralen Glukosebelastung mit 100 g an. Während im Nüchternzustand (die Kontrollpersonen hatten 12 Stunden keine Nahrung zu sich genommen) sich nahezu keine Reaktion auf die Gehleistung zeigte, kam es zu einer starken Schwankung des Glukosespiegels im Verlauf der ersten Muskelarbeitsphase, die eine Stunde nach der Glukoseeinnahme stattfand. Diese Schwankungen zeigten sich auch noch nach 80 und nach 110 min, waren aber deutlich geringer ausgeprägt.

Im Nüchternzustand hatte die Gehleistung keine signifikanten Schwankungen des Blutglukosespiegels zur Folge (Tab.5). Fand die Muskelarbeit 60 min nach der oralen Glukosebelastung statt, so fiel der Blutglukosespiegel um $20,8 \pm 0,7$ mg/dl ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und stieg erneut um $11,3 \pm 0,8$ mg/dl. 80 min und 110 min nach dem Glukose-trunk lauteten die Meßwerte für den mittleren Blutzuckerspiegelabfall $14,0 \pm 0,6$ mg/dl und $5,2 \pm 0,4$ mg/dl bzw. für den Wiederanstieg $6,3 \pm 0,5$ mg/dl und $2,3 \pm 0,2$ mg/dl. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant (Tab.6).

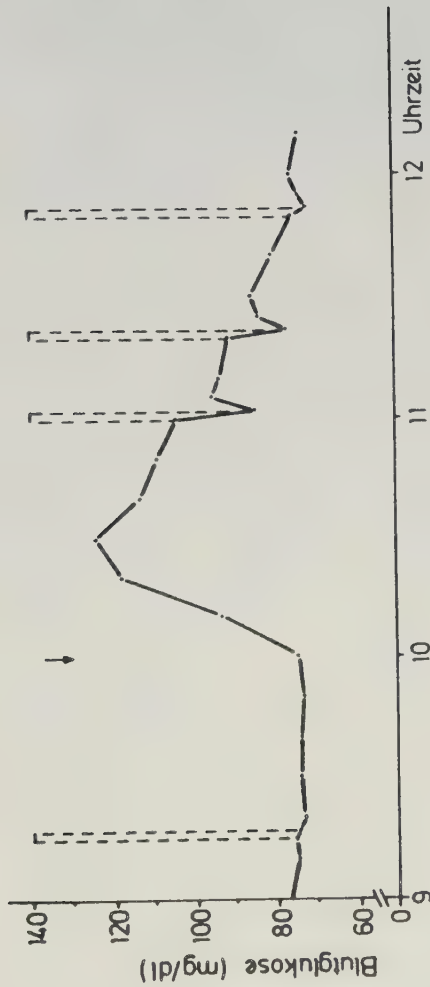


Abb. 6 Darstellung von bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen bei einer 25-jährigen gesunden Kontrollperson.
Beginn und Ende der Gehstrecken sind durch gestrichelte Linien gekennzeichnet. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt des Beginns der Glukoseeinnahme (100 g).

Tab. 5: Abfall (↓) und Anstieg (↑) des Blutglukosespiegels
(in mg/dl) bei 6 stoffwechselgesunden Probanden nach
einer Gehleistung von 2 min im Nüchternzustand (A),
sowie 60 min (B), 80 min (C) und 110 min (D) nach
oralen Aufnahme von 100 g Glukose.

Proband	A = nüchtern			B = 60 min			C = 80 min			D = 110 min		
	↓	↑	Δ	↓	↑	Δ	↓	↑	Δ	↓	↑	Δ
R.R.	2	1	1	23	12	11	14	5	9	6	3	3
C.L.	0	0	0	22	13	9	12	6	6	5	2	3
M.J.	1	0	1	22	14	8	15	7	8	7	2	5
L.E.	0	1	1	20	10	10	16	8	8	5	3	2
F.G.	1	1	0	18	8	10	12	5	7	4	2	2
K.G.	1	0	1	20	11	9	15	7	8	4	2	2
$\bar{x}$	0.8	0.5	0.7	20.8	11.3	9.5	14.0	6.3	7.7	5.2	2.3	2.8
S.D.	0.7	0.5	0.5	1.7	2.0	1.0	1.5	1.1	0.9	1.1	0.5	1.1
S.E.M.	0.3	0.2	0.2	0.7	0.8	0.4	0.6	0.5	0.4	0.4	0.2	0.4

Tab.6: Darstellung der Signifikanzniveaus ($p < x$, nach dem Student t Test), auf denen sich die bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen während unterschiedlicher Zeiträume vor und nach Einnahme von 100 g Glukose im Normalkollektiv unterscheiden.

	Blutzuckerabfall	-anstieg	Differenz
A zu B ^a	0.005	0.005	0.005
A zu C	0.005	0.005	0.005
A zu D	0.005	0.005	0.005
B zu C	0.005	0.005	0.01
B zu D	0.005	0.005	0.005
C zu D	0.005	0.005	0.005

3.4 Diskussion

Schon durch leichte Muskelarbeit sind bei Diabetikern (vom Typ I und Typ II) unter einer rückgekoppelten Insulininfusion unter bestimmten Bedingungen ausgeprägte und reproduzierbare Schwankungen der Blutglukosekonzentration nachweisbar. Ein starr auf den letzten Meßwert reagierender Algorithmus könnte aufgrund einer inadäquaten Insulinzufuhr Hypoglykämien herbeiführen. Dieser Gefahr wird bei dem angewandten Algorithmus dadurch begegnet, daß die Berechnung der neuen Infusionsraten mittels einer linearen Regressionsanalyse der vorher-

gehenden vier Meßwerte stattfindet. Dadurch konnte das Auftreten einer Hypoglykämie während der gesamten Studie vermieden werden. Das Phänomen der bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen muß somit bei der Entwicklung automatisierter rückgekoppelter Insulininfusionssysteme unbedingt berücksichtigt werden.

Bewegungsinduzierte Blutglukoseschwankungen sind aber kein diabetesspezifisches Symptom. Auch bei allen gesunden Kontrollpersonen waren durch Muskelarbeit induzierte Glukoseschwankungen auslösbar. Da sie jedoch im Nüchternzustand nicht auftreten, sondern nach einer oralen Glukosebelastung deutlich feststellbar sind, kann vermutet werden, daß ihr Erscheinen mit einer Hyperglykämie und/oder einer Hyperinsulinämie verknüpft ist. Auch nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit (48 g) können bei Gesunden solche Schwankungen beobachtet werden (37). Bei gesunden Probanden und bei diabetischen Patienten geht die Amplitude der Blutzuckeroszillationen mit dem zeitlichen Abstand von einer erhöhten Insulinkonzentration signifikant zurück. Dabei spricht das Experiment mit diabetischen Patienten, die zum Zeitpunkt der Geheleistung bereits wieder normoglykämisch waren, für eine überwiegende Rolle der Hyperinsulinämie beim Auftreten der bewegungsinduzierten Blutglukoseschwankungen.

Der diesem Phänomen zugrunde liegende Mechanismus ist unbekannt. Verschiebungen des Hämatokrits bei Muskelarbeit scheinen keine Rolle zu spielen (23,26).

4. Beeinträchtigung der Blutglukoseregulation durch einen verspäteten Insulininfusionsbeginn.

4.1 Probanden

4.1.1 Auswahlkriterien

In diese Untersuchung wurden 7 Typ I Diabetiker einbezogen, die stationär am städtischen Krankenhaus München-Oberföhring zur Stoffwechselneueinstellung waren. Alle Patienten wurden zu Beginn über Ziel und Umfang der Studie aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

4.1.2 Klinische Daten

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $39,6 \pm 7,2$ Jahre, die mittlere Diabetesdauer entsprach der Dauer ihrer Insulintherapie und betrug $9 \pm 1,3$ Jahre. Das Körpergewicht nach Broca war im Mittel $104,4 \pm 3,9$ %, die Patienten erhielten eine Diät von durchschnittlich 7657 ± 515 kJ. Die Tabellen 7 und 8 enthalten die klinischen Daten der untersuchten Patienten.

4.2 Versuchsdurchführung

Die Patienten waren drei Tage Träger der Insulininfusionspumpe. Die Hormonzufuhr erfolgte nach dem Prinzip der hybriden Steuerung, d.h. einer kombiniert gesteuerten plus geregelten Insulinzufuhr (siehe 2.3).

Tab.7: Klinische Daten der untersuchten Patienten.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Körpergewicht nach Broca (%)	Diabetesdauer (Jahre)
K.L.	w	61	87	5
D.J.	w	71	107	10
L.H.	w	34	110	15
H.S.	w	25	117	11
K.H.	m	22	97	8
G.A.	w	47	116	4
H.K.	w	17	97	10
$\bar{x}$		39.6	104.4	9
S.D.		19.1	10.3	3.5
S.E.M.		7.2	3.9	1.3

Tab.8: Angaben zu Therapie und Spätkomplikationen der untersuchten 7 Typ I Diabetiker.

(Rp = Retinopathie, Pn = Polyneuropathie, Np = Nephropathie)

Patient	Dauer der Insulinther. (Jahre)	Dosis unter konv. Ther. (E)	Diät (BE)	(kJ)	Spätkompli- kationen
K.L.	5	24/4/12	15	7100	Pn
D.J.	10	26/0/10	16	7500	-
L.H.	15	36/0/10	12	5900	Rp, Np
H.S.	11	40/0/25	14	6700	-
K.H.	8	32/0/16	23	10500	-
G.A.	4	30/0/14	16	7500	Rp
H.K.	10	40/0/20	18	8400	-
$\bar{x}$	9		16.3	7657	
S.D.	3.5		3.2	1363	
S.E.M.	1.3		1.2	515	

In randomisierter Anordnung wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zum Zeitpunkt des zweiten Frühstückes gegen 10 Uhr der gesteuerte Insulinabruf zum einen wie üblich mit Beginn der Mahlzeit (A), zum anderen zehn Minuten später (B) vorgenommen. Als Meßgrößen dienten die Blutglukosekonzentration und der Insulinverbrauch in der postprandialen Phase.

4.3 Ergebnisse

Während der beiden Untersuchungstage war der Blutzucker der Patienten nach MBG und MAGE gleich gut eingestellt (Tab.9).

Der Vergleich der beiden Therapieregime zeigt, daß ein um lediglich 10 min später einsetzender Insulinabruf zu einer deutlichen Beeinträchtigung der postprandialen Blutglukosekurven führt. Unter Regime B sind bis zur 40. Minute die Blutzuckerwerte bei allen Patienten deutlich höher als unter A. Die graphische Darstellung der einzelnen Ergebnisse zeigt, daß mit Ausnahme des Patienten K.L. bei allen anderen die Blutzuckerkurven über einen wesentlich längeren Zeitraum unterschiedlich verlaufen (Abb.7).

Besonders augenfällig wird das unterschiedliche Ergebnis bei Darstellung der Mittelwertskurven (Abb.8). Der spätere Abruf einer Zusatzinfusion hat einen steilen Anstieg der Blutzuckerkurve mit einem mittleren postprandialen Glukosegipfel von 32 mg/dl nach 40 min zur Folge, während

Tab. 9: Stoffwechseleinstellung der Typ I Diabetiker an den beiden Untersuchungstagen.

Patient	A = ohne Verschiebung		B = mit Verschiebung des Insulininfusionsbeginnes	
	MBG (mg/dl)	MAGE (mg/dl)	MBG (mg/dl)	MAGE (mg/dl)
K. L.	122	40	125	68
D. J.	108	38	112	32
L. H.	85	40	88	33
H. S.	123	41	112	32
K. H.	116	45	101	52
G. A.	84	58	80	39
H. K.	118	51	112	38
$\bar{x}$	108	44.7	104.3	42
S. D.	15.5	6.8	14.5	12.4
S. E. M.	5.9	2.6	5.5	4.7

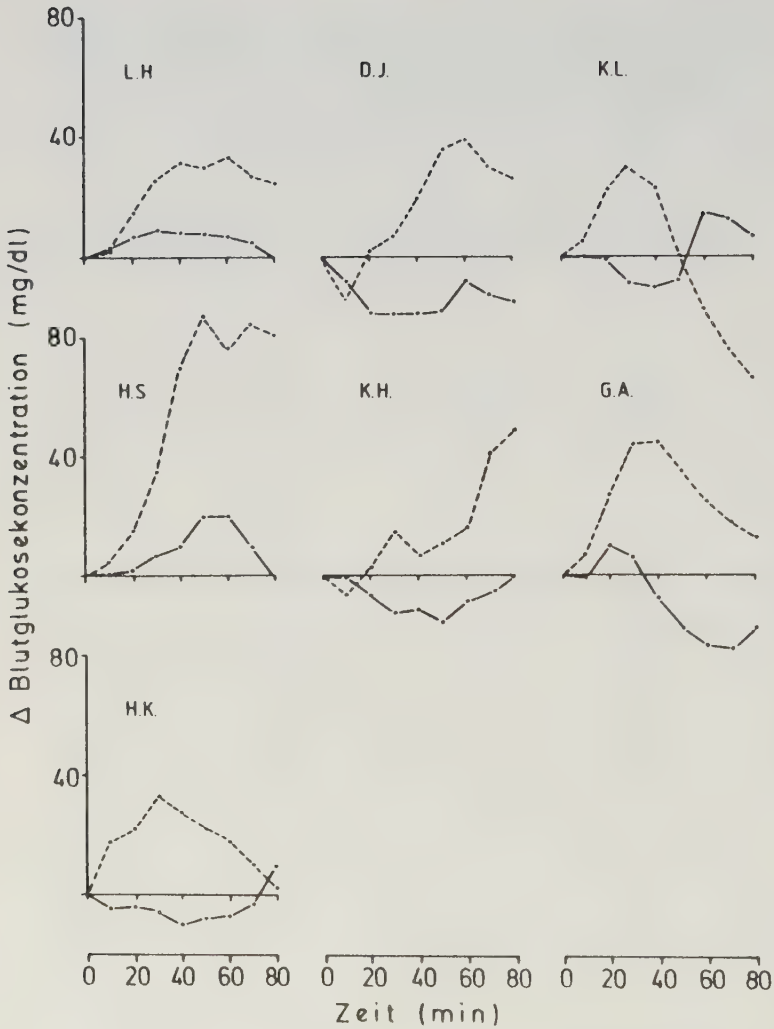


Abb. 7 Darstellung der postprandialen Glukosekurven bei 7 Typ I Diabetikern
nach identischen Mahlzeiten mit (---) und ohne (—) Verschiebung
des Insulininfusionsbeginns um 10 min. Beginn der Mahlzeit zum
Zeitpunkt 0.

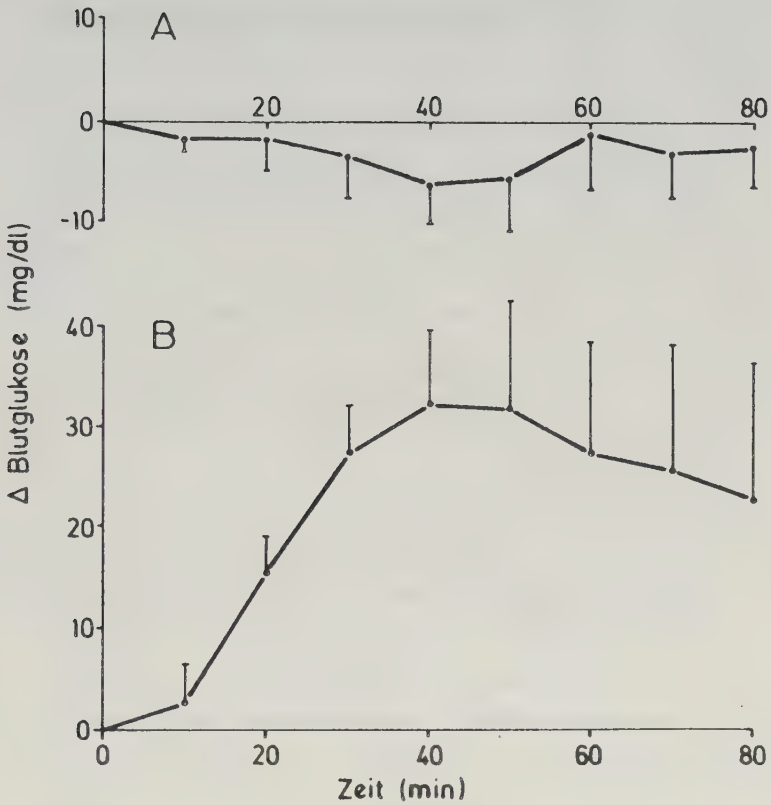


Abb. 8 Mittlere postprandiale Blutglukosespiegel $\pm$ S.E.M. bei 7 Typ I Diabetikern ohne (A) und mit (B) Verschiebung des Beginns der Zusatzinfusion um 10 min. Beginn der Mahlzeit zum Zeitpunkt 0.

der Kurvenverlauf ohne Verschiebung des Infusionsbeginnes im Mittel vom Ausgangswert aus sogar leicht abfällt.

Tab.10 zeigt die Signifikanzniveaus, auf denen sich die Blutzuckerkurven unter den Infusionsregimen A und B zu den Zeitpunkten 10 min, 20 min, 80 min nach Beginn des Essens unterscheiden. Während nach 10 min noch kein und 80 min nach Essensbeginn ein signifikanter Unterschied nicht mehr besteht, heben sich die Blutzuckerkurven im dazwischen liegenden Zeitraum deutlich voneinander ab.

Tab.10: Darstellung der Signifikanzniveaus ($p < x$, nach dem Student t Test) auf denen sich die Blutzuckerkurven unter den Infusionsregimen A und B zu den Zeitpunkten 10 min, 20 min,80 min nach Essensbeginn unterscheiden.

10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min	70 min	80 min
n.s.	0.005	0.005	0.005	0.005	0.025	0.05	n.s.

Von vorrangigem Interesse war die Frage, ob es auf Grund der Verschiebung des Beginns der Zusatzinfusion auch zu Änderungen im Gesamtinsulinverbrauch kommt. Dies ist nicht der Fall (Abb.9). Das Integral unter den Kurven als Maß für den Insulinverbrauch nach einer Probemahlzeit ergab

keine signifikante Differenz: Unter Therapieregime A wurden 5.8 E, unter B 5.7 E Insulin zusätzlich zur Basalrate benötigt.

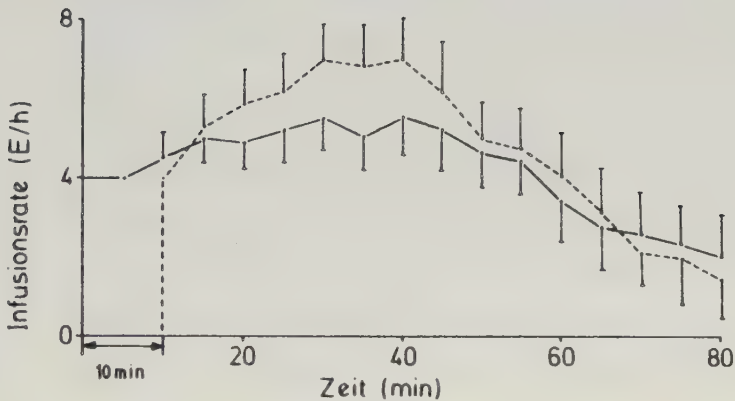


Abb. 9 Mittlere Insulinraten der Zusatzinfusion ($\pm$ S.E.M.) bei 7 Typ I Diabetikern ohne (—) und mit (---) Verschiebung des Infusionsbeginns. Zeitpunkt 0 entspricht dem Beginn der Mahlzeit.

4.4 Diskussion

Die in dieser Studie erarbeiteten Ergebnisse zeigen die Bedeutung eines zeitgerechten Insulinabrufs. Durch eine geringe zeitliche Verschiebung von 10 min kommt es zu einer völlig andersartigen Glukosekurve mit steilem Anstieg nach ca. 10 min. Wenn dagegen die in einer Vielzahl von Tierversuchen nachgewiesene (21) und für die menschliche Physiologie postulierte kephale Phase der Insulinsekretion, die das Hormon bereits vor dem postprandialen Blutglukoseanstieg, nämlich mit dem Essensbeginn zur Verfügung stellt, mit der Pumpentherapie nachgeahmt wird, resultiert daraus eine optimierte Blutglukoseregulation.

Zu einer Einsparung von Insulin mit einer bereits zu Beginn der Mahlzeit einsetzenden Zusatzinfusion, kommt es unter den in diesem Studienprotokoll eingehaltenen Bedingungen nicht. Ob ein geringerer Insulinverbrauch durch andere Modifikationen der Hormonzufuhr überhaupt möglich ist, ist wenig wahrscheinlich, da auch in einer anderen Untersuchung beim Vergleich der hybriden mit der rein rückgekoppelten Insulininfusion (29) kein Unterschied vorhanden war.

Das in dieser Untersuchung verwendete hybride Insulininfusionsregime kann andererseits als grobe Annäherung an die physiologische Regulation angesehen werden.

Zum einen ist die Art der peripheren intravenösen Insulinzufuhr mit einer unphysiologischen Hyperinsulinämie belastet (11), zum anderen würde eine Verringerung der mit 4 E/h zum Essensbeginn gewählten Zusatzinfusion eine bessere Annäherung an die natürliche postprandiale Blutglukosekurve bewirken (36).

Das besondere Anliegen dieser Untersuchung war jedoch, die zentrale Bedeutung der zeitgerechten Insulinsubstitution zu einer Mahlzeit herauszustellen. Schon eine "Verspätung" bewährter Infusionsprofile um wenige Minuten kann zu deutlich höheren Blutzuckerspiegeln führen. "Optimale" Infusionsprofile für eine bestimmte Mahlzeit sind nur in der richtigen zeitlichen Koppelung mit der Mahlzeit optimal.

5. Störfaktor autonome Neuropathie

5.1. Einleitung

Wiederholt war aufgefallen, daß bei Typ I Diabetikern mit besonders ausgeprägter Polyneuropathie, die Insulintherapie mit tragbaren Dosiergeräten problematischer war als bei Patienten ohne Spätschäden am Nervensystem. Schwankungen der Blutglukosekonzentration schienen ausgeprägter, Hypoglykämien schienen häufiger zu sein.

Es war deshalb das Ziel der nachfolgenden Studie, die erreichbare Qualität der Diabeteseinstellung von insulinabhängigen Patienten zu beschreiben. Unter einer optimierten, kontinuierlichen, intravenösen Insulininfusion sollten insbesondere die postprandialen Blutglukoseverläufe und mögliche Störfaktoren seitens der Polyneuropathie charakterisiert werden.

Mehrere Untersuchungen hatten zum Ausdruck gebracht, daß durch eine hybride Insulininfusion, die aus einer gesteuerten Insulingabe zu Beginn der Mahlzeit und einer nachfolgenden rückgekoppelten Hormoninfusion besteht, die Blutglukosehomöostase nach einer Mahlzeit optimiert und die Hyperinsulinämie verringert werden kann (16,19,29). Mit einer hybriden Infusion können bei den meisten Patienten vom ersten Behandlungstag an Blutzucker- und MAGE-Werte erzielt werden, die im oder nahe am physiologischen Bereich liegen.

Postprandiale Blutzuckerkurven können jedoch mit MBG und MAGE nur unzureichend beschrieben werden. Bessere Parameter sind ΔT , der Zeitabstand zwischen Beginn einer Mahlzeit und Gipfelpunkt des Glukoseanstiegs, sowie ΔG , der Anstieg der Blutzuckerkonzentration zwischen diesen Zeitpunkten (42).

5.2 Probanden

5.2.1 Auswahlkriterien

An dieser Studie waren 14 Typ I Diabetiker beteiligt, die sich zur Stoffwechselneueinstellung stationär am städtischen Krankenhaus München-Oberföhring aufhielten. Alle Patienten wurden zu Beginn über Ziel und Umfang der Untersuchungen aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben.

5.2.2 Klinische Daten

Die Patienten waren im Durchschnitt $41,8 \pm 4,5$ Jahre alt, die mittlere Diabetesdauer betrug entsprechend der Insulintherapiedauer $15,5 \pm 3,8$ Jahre. Das Körpergewicht nach Broca war $100,7 \pm 2,9$ % und die Patienten erhielten eine Diät von 7957 ± 461 kJ. Die Tabellen 11 und 12 geben einen Überblick über die klinischen Charakteristika und Angaben zu Therapie und Spätkomplikationen der untersuchten Patienten.

Tab. 11: Klinische Charakteristika der 14 Typ I Diabetiker

Person/ Geschlecht	Alter (Jahre)	Abweichung vom Idealgew. n. Broca (in %)	Diabetes- dauer (Jahre)
H.R. m	26	107	3
Z.A. m	19	100	3
W.P. m	38	102	34
Z.M. w	19	98	5
K.R. m	28	101	17
S.K. m	43	113	23
G.A. w	47	116	4
D.J. w	71	107	10
S.H. m	41	95	4
H.S. w	25	117	11
E.L. w	50	92	26
K.L. w	61	87	5
P.H. w	46	76	18
H.H. w	71	99	54
$\bar{x}$	41.8	100.7	15.5
S.D.	16.8	10.9	14.3
S.E.M.	4.5	2.9	3.8

Tab.12: Angaben zu Therapie und Spätkomplikationen der
untersuchten 14 Typ I Diabetiker.

(Rp = Retinopathie, Np = Nephropathie, Pn = Poly-
neuropathie)

Patient	Dauer der Insulinther. (Jahre)	Dosis unter s.c. Ther. (E)	Diät (BE)	Diät (kJ)	Spätkompl.
H.R.	3	44/0/26	26	11700	-
Z.A.	3	28/0/26	20	9200	-
W.P.	34	28/0/16	14	6700	Pn
Z.M.	5	30/0/24	12	5900	-
K.R.	17	43/0/20	24	10900	-
S.K.	23	32/0/24	18	8400	Pn
G.A.	4	30/0/14	16	7500	Rp
D.J.	10	26/0/10	16	7500	-
S.H.	4	14/0/8	20	9200	-
H.S.	11	40/0/25	14	6700	-
E.L.	26	20/4/10	18	8400	Rp, Np, Pn
K.L.	5	24/4/12	15	7100	Pn
P.H.	18	14/0/7	12	5900	Rp, Pn
H.H.	54	30/0/15	13	6300	Rp, Pn
$\bar{x}$	15.5		17	7957	
S.D.	14.3		4.1	1725	
S.E.M.	3.8		1.1	461	

Im Rahmen der Voruntersuchungen fielen bei fünf Patienten Anzeichen einer autonomen Neuropathie auf, wie Gastroparese, also eine Störung der Magenperistaltik, die sich durch große Schwankungen des Zeitintervalls zwischen Beginn einer Mahlzeit und Blutzuckeranstieg zeigte, Auftreten asymptomatischer Hypoglykämien, Impotenz, funktionelle Harnblasenanomalie und orthostatische Hypotonie (Tab. 13).

5.3 Versuchsdurchführung

Wie bei den vorangegangenen Untersuchungen waren die Patienten drei Tage Träger der Insulininfusionspumpe und die Hormonzufuhr erfolgte nach dem bereits erwähnten Prinzip der hybriden Steuerung (siehe 2.3).

An drei aufeinanderfolgenden Tagen wurden bezüglich identischer Mittagsmahlzeiten von $3 \text{ BE} \hat{=} 1500 \text{ kJ}$ die Meßgrößen ΔT , die Zeitspanne zwischen Beginn einer Mahlzeit und der Gipfelzeit der Glukosekurve und ΔG , der Unterschied zwischen der initialen und der höchsten Glukosekonzentration, bestimmt.

5.4 Ergebnisse

Tab. 14 zeigt die mittleren Blutglukosewerte im Patientenkollektiv während der drei Versuchstage, sowie die mittleren Werte für ΔT und ΔG bezogen auf drei identische Mahlzeiten. Der Mittelwert für MBG bezüglich aller Patienten war $97 \pm 3 \text{ mg/dl}$, für ΔT ergab sich $39 \pm 3 \text{ min}$ und für ΔG $41 \pm 3 \text{ mg/dl}$.

Tab.13: Glukosekinetik und klinische Daten bei fünf Patienten mit autonomer Neuropathie.

Patient	Zeitraum zwischen Beginn der Testmahlzeit (60g KH) und Blutglukoseanstieg (min)			Zeichen der autonomen Neuropathie
	Test 1	Test 2	Diff.	
S.K.	10	19	9	Gastroparese, Impotenz, gustatorisches Schwitzen, orthostatische Hypotonie, asymptomatische Hypoglyk- ämie, Blasenfunktions- störung, fixiert erhöhte Pulsfrequenz
W.P.	13	41	28	Gastroparese, Impotenz
E.L.	18	24	6	Gastroparese, asymptoma- tische Hypoglykämie, gustat. Schwitzen, abnorme cardio- vaskuläre Reflexe
H.H.	11	35	24	Gastroparese, abnorme cardiovaskuläre Reflexe
P.H.	26	30	4	Gastroparese, asymptoma- tische Hypoglykämie

Tab.14: Blutglukoseregulation bei 14 Typ I Diabetikern bezüglich der Parameter MBG = mittlere Blutglukose, ΔT und ΔG .

Patient	MBG $\pm$ SEM (mg/dl)	$\Delta T \pm$ SEM (min)	$\Delta G \pm$ SEM (mg/dl)
H.R.	91.1 $\pm$ 8.0	29.0 $\pm$ 3.1	39.7 $\pm$ 9.6
Z.A.	74.6 $\pm$ 3.4	35.2 $\pm$ 2.5	33.2 $\pm$ 7.9
W.P.	106.1 $\pm$ 4.2	40.2 $\pm$ 3.5	43.8 $\pm$ 6.9
Z.M.	108.3 $\pm$ 6.2	36.8 $\pm$ 4.2	50.8 $\pm$ 3.9
K.R.	95.6 $\pm$ 3.5	33.4 $\pm$ 5.0	35.6 $\pm$ 5.7
S.K.	98.7 $\pm$ 3.8	55.3 $\pm$ 7.5	52.5 $\pm$ 12.8
G.A.	78.4 $\pm$ 1.7	34.0 $\pm$ 6.0	40.5 $\pm$ 1.5
D.J.	96.7 $\pm$ 2.2	35.3 $\pm$ 6.1	31.3 $\pm$ 4.1
S.H.	89.7 $\pm$ 4.3	28.2 $\pm$ 2.9	25.8 $\pm$ 3.1
H.S.	100.1 $\pm$ 4.8	38.1 $\pm$ 3.9	29.8 $\pm$ 3.6
E.L.	97.4 $\pm$ 5.6	53.5 $\pm$ 2.9	60.3 $\pm$ 11.3
K.L.	109.2 $\pm$ 5.1	23.6 $\pm$ 2.8	32.5 $\pm$ 3.7
P.H.	106.0 $\pm$ 4.7	55.2 $\pm$ 5.1	45.3 $\pm$ 7.1
H.H.	104.1 $\pm$ 6.0	41.7 $\pm$ 5.7	58.6 $\pm$ 6.1
$\bar{x} \pm$ SEM	97 $\pm$ 3	39 $\pm$ 3	41 $\pm$ 3

Bei Durchsicht dieser Zahlen fiel auf, daß bei den Patienten mit bekannter autonomer Neuropathie sowohl bei ΔT als auch bei ΔG die höchsten Werte gefunden wurden.

Tab.15 zeigt die Differenzierung der ermittelten Werte für ΔT und ΔG bezüglich der Patienten mit und ohne autonomer Neuropathie. Es wird deutlich, daß das mittlere ΔT und das mittlere ΔG der Diabetiker mit Erkrankung des autonomen Nervensystems signifikant erhöht ist, während sich die mittleren Blutglukosekonzentrationen (MBG) nicht signifikant unterscheiden.

Tab.15: Darstellung der Signifikanzniveaus ($p < x$, nach dem Student t Test) auf denen sich die Werte für MBG, ΔT und ΔG bezüglich der Patienten mit und ohne autonomer Neuropathie unterscheiden.

	MBG $\pm$ SEM (mg/dl)	$\Delta T \pm$ SEM (min)	$\Delta G \pm$ SEM (mg/dl)
alle Patienten (n = 14)	97 $\pm$ 3	39 $\pm$ 3	41 $\pm$ 3
Patienten mit autonomer Np. (n = 5)	102 $\pm$ 2	49 $\pm$ 3	52 $\pm$ 3
	n.s.	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Patienten ohne autonome Np.	94 $\pm$ 4	33 $\pm$ 2	35 $\pm$ 2

Interessant ist hierbei auch der Meßwert von ΔT für die Gruppe ohne autonome Neuropathie: mit 33 ± 2 Minuten liegt er in einer Größenordnung, die andere Untersucher bei gesunden Versuchspersonen gefunden hatten (16,37).

5.5 Diskussion

Viele Diabetiker leiden unter den Auswirkungen ihrer Erkrankung auf das Nervensystem. Dieser Spätschaden geht nicht selten unter Beteiligung des autonomen Nervensystems einher und kann zu einer ganzen Reihe klinischer Symptome führen (6), von denen manche im Rahmen eines hartnäckigen Krankheitsbildes auftreten (Tab.16).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen die Auswirkung der autonomen Neuropathie auf die Glukosehomöostase von Typ I Diabetikern. Die Tatsache, daß die mittlere Blutglukosekurve zwischen den beiden Kollektiven mit und ohne autonomer Neuropathie nicht verschieden war erklärt sich daraus, daß den erhöhten postprandialen Glukosespitzen oft tiefe Senken folgten. Unter der rückgekoppelten Insulininfusion ließen sich Hypoglykämien natürlich vermeiden, nicht jedoch unter programmierter Hormonzufuhr. Im sogenannten open - loop System stellten sich auch unter Einhaltung identischer Mahlzeiten, identischer Insulininfusionsprofile und weitgehend

Tab.16: Störungen des autonomen Nervensystems bei
Diabetes mellitus (33).

Ohne Krankheitswert:

verzögerte Pupillomotorik

verschlechterte Temperaturregulation

verringerte oder verstärkte Schweißsekretion

funktionelle Harnblasenanomalie

abgeschwächte Katecholaminreaktion im Stehen

verringerte Variation der Herzschlagfolge unter
normaler und forcierter Atmung

Ösophagoparese

Gastroparese im Frühstadium

Mit Krankheitswert:

Gastroparese im fortgeschrittenen Stadium

orthostatische Hypotonie

diabetische Enteropathie (mit Diarrhöen und - in 20 % -
hartnäckigen Obstipationen)

diabetische Zystopathie (mit Harnblasenentleerungs-
störung)

Impotenz

gleicher Bewegungsbelastung unvorhersehbare Hypoglykämien ein, so bei zwei Patienten noch 30 Minuten nach Beginn ihrer Mahlzeit. Da Hypoglykämien bei Patienten mit autonomer Neuropathie häufig asymptomatisch verlaufen, ist bei dieser Komplikation der Einsatz eines tragbaren Dosiergerätes sehr problematisch, wenn nicht sogar kontraindiziert.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Untersuchungen an Typ I diabetischen Patienten mit tragbaren Insulininfusionspumpen durchgeführt. Die Hormonzufuhr erfolgte intravenös nach dem Prinzip der hybriden Steuerung, d.h. einer kombiniert gesteuerten und geregelten (open-loop, closed-loop) Insulinzufuhr. Es sollten Einflußgrößen untersucht werden, die sich störend auf die Glukosehomöostase während der Pumpentherapie auswirken.

Die erste Studie beschäftigte sich mit bewegungsinduzierten Blutzuckerschwankungen. Nach gewöhnlichem Gehen von 2 - 5 min Dauer stellte sich bei 11 Typ I Diabetikern ein steiler Blutzuckerabfall bis zu 30 mg/dl ein, der sich während einer Ruhepause rasch wieder ausglich. Es zeigte sich ein enger Zusammenhang dieser Schwankungen mit einer bestehenden Hyperinsulinämie und/oder Hyperglykämie. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß es sich hierbei um kein diabetesspezifisches Symptom handelt, da auch stoffwechselgesunde Probanden bewegungsinduzierte Blutzuckerschwankungen aufwiesen.

Von besonderer Relevanz ist diese Untersuchung für die Konstruktion implantierbarer, rückgekoppelter Insulininfusionssysteme. Durch inadäquate Insulinzufuhr könnten Hypoglykämien resultieren. Es wird

die Notwendigkeit einer differentiellen Regelung unterstrichen, die durch kurzfristige Meßgrößenschwankungen nicht aus dem Gleichgewicht gerät.

Mit der zweiten Studie konnte die große Bedeutung der zeitgerechten Insulinsubstitution zu den Mahlzeiten herausgestellt werden. Schon geringe Verschiebungen bewährter Insulininfusionsprofile um wenige Minuten führten zu deutlich höheren Blutzuckerspiegeln. Als Konsequenz für die klinische Anwendung der Infusionspumpe zeigt sich, daß optimale Infusionsprofile für bestimmte Mahlzeiten nur in der richtigen zeitlichen Koppelung mit der Mahlzeit optimal sind.

Der letzte Teil der Arbeit verdeutlicht den Einfluß der autonomen Neuropathie auf die Glukosehomöostase von Typ I Diabetikern. Patienten mit dieser Komplikation wiesen eine deutlich retardierte Glukoseresorption im Vergleich zu Diabetikern ohne autonome Neuropathie auf. Darüberhinaus zeigten sich große intraindividuelle Unterschiede im postprandialen Glukoseverlauf bei Patienten mit autonomer Neuropathie. Im sogenannten open-loop System waren diese Patienten von Hypoglykämien bedroht. Da Hypoglykämien gerade bei Patienten mit autonomer Neuropathie häufig asymptomatisch verlaufen, ist bei dieser Komplikation der Einsatz tragbarer Dosiergeräte sehr problematisch, wenn nicht sogar kontraindiziert.

7. Literaturverzeichnis

- 1) Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G., Davidovac, Z., Botz, C.K., and Zingg, W.: An artificial pancreas. *Diabetes* 23, 389-396 (1974)
- 2) Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G., Davidovac, Z., Botz, C.K., Zingg, W., Schipper, H., and Gander, R.: Clinical control of diabetes by the artificial pancreas. *Diabetes* 23, 397-404 (1974)
- 3) Beyer, J., Wolf, E., Cordes, U., and Hassingen, W.: The artificial betacell (BIOSTATOR) in the adjustment of instable diabetics - results after 20 months. *Horm. Metab. Res. Suppl. Ser.* 8, 127-131 (1979)
- 4) Boisen, J., Deckert, T., Kölendorf, K., and Lörup, B.: Patient controlled portable insulin infusion pump in diabetics. *Diabetes* 28, 974-979 (1979)
- 5) Boulton, A.J.M., Drury, J., and Ward, J.D.: Treatment of painful diabetic neuropathy by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 21, 253 (Abstr.) (1981)
- 6) Clarke, B.F., Ewing, D.J., and Campbell, I.W.: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 17, 195-212 (1979)

- 7) Deckert, T., and Lörup.: Regulation of brittle diabetes by a preplanned insulin infusion programme. *Diabetologia* 12, 573-579 (1976)
- 8) Gambardella, S., Spallone, V., Napoli, A., Verrastro, A.M., Sideri, G., Colletti, A., and Menzinger, G.: Influence of metabolic control on peripheral neuropathy in diabetics. *Diabetologia* 21, 273 (Abstr.) (1981)
- 9) Genuth, S., and Martin, P.: Control of hyperglycemia in adult diabetics by pulsed insulin delivery. *Diabetes* 26, 571-581 (1977)
- 10) Hauner, H.: Insulinspiegel und Stoffwechselkontrolle unter kontinuierlicher Insulininfusion mit tragbaren Dosiergeräten im Vergleich zur konventionellen Diabetestherapie. Dissertationsschrift, Ludwig Maximilians Universität München (1982)
- 11) Hauner, H., Kemmler, W., Renner, R., Gerbitz, K.D., and Mehnert, H.: Comparison of the Insulin Profiles Under Intravenous and Subcutaneous Infusion and Conventional Therapy in Type I Diabetics. In: *Islet-Pancreas-Transplantation and Artificial Pancreas*. Federlin, K., Pfeiffer, E.F., and Raptis, S. (eds.), *Horm. Metab. Res. Suppl. Ser.* 12, 294-297, G.Thieme Verlag (1982)

- 12) Heding, L.G.: Radioimmunological determination of human C peptide in serum. *Diabetologia* 11, 541 (1975)
- 13) Hepp, K.D., Renner, R., Funcke, H.J., Mehnert, H., Haerten, H., and Kresse, H.: Intravenous insulin therapy under conditions imitating physiological profiles. *Diabetologia* 11, 349 (Abstr.) (1975)
- 14) Hepp, K.D., Renner, R., Funcke, H.J., Mehnert, H., Haerten, R., and Kresse, H.: Glucose homeostasis under continuous intravenous insulin therapy in diabetics. *Horm. Metab. Res. Suppl. Ser.* 7, 72-76 (1977)
- 15) Hepp, K.D., Renner, R., Piwernetz, K., and Mehnert, H.: Control of insulin-dependent diabetes with portable miniaturized infusion systems. *Diab. Care* 3, 309-313 (1980)
- 16) Horwitz, D.L.: Insulin responses to mixed meals: comparison of an artificial beta cell and normal beta cells. *Horm. Met. Res. Suppl. Ser.* 8, 68-71 (1979)
- 17) Irsigler, K., and Kritz, H.: Long-term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosage-regulating apparatus. *Diabetes* 28, 196-203 (1979)

- 18) Kadish, A.H.: Automation control of blood sugar, a servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 9, 363-367 (1963)
- 19) Kraegen, E.W., Chipps, D., Chisholm, D.J., Bell, D., Zelenka, G., and Lazarus, L.: Insulin Delivery During Meals to Diabetics Using Computer-assisted Insulin Delivery Systems. In: Waldhäusl, W., Alberti, K.G.M.M. (eds.). Tenth Congress of the International Diabetes Federation, *Excerpta Medica International Congress Series*, Amsterdam, Oxford 481:127 (1979)
- 20) Kruse-Jarres, J.D., Bresch, M., and Lehmann, U.: Steueralgorithmus für die extrakorporale Blutglucoseregulierung. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 17, 465-469 (1979)
- 21) Kunz, K., Kritz, H., Ogris, E., and Irsigler, K.: Cephalic Phase Insulin Secretion. In: Irsigler, K. et al. (eds.): *New Approaches to Insulin Therapy*. MTP-Press Ltd., Lancaster, England (1981)
- 22) Lambotte, L., Marchand, E., Woicik, S., and Lambert, A.: Application of an artificial pancreas incorporating glucose and hematocrit electrodes. *Eur. Surg. Res.* 9 (Suppl.1), 105 (1977)

- 23) Larsen, O.A.: The hematocrit of the lower extremity as a model of the so-called collagen diseases. *Canad. Med. Ass. J.* 88, 442-452 (1963)
- 24) Morell, B., Blatter, G., Froesch, E.R.: Einstellung labiler Diabetiker mit einem einfachen Insulininfusionsprogramm. *Schw. med. Wschr.* 108, 1803-1806 (1978)
- 25) Nietmann, H.: Vergleich zweier enzymatisch-polarographischer Systeme zur Bestimmung von Glukose in Blut, Plasma und Harn. *Dissertationsschrift, Ludwig Maximilians Universität München* (1983)
- 26) Parving, H.H., Noer, I., Deckert, T., and Lassen, N.A.: Intravenous insulin has no effect on transcapillary escape rate of albumin and on plasma volume in shortterm juvenile diabetics. *Diabetes* 28, 282-286 (1979)
- 27) Pfeiffer, E.F., Thum, Ch., and Clemens, A.H.: The artificial beta cell, a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). *Horm. Metab. Res.* 6, 339-342 (1974)
- 28) Pickup, J.C., Keen, H., Parsons, J.A., and Alberti, K.G.M.M.: Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br. Med. J.* 1, 204-207 (1978)

- 29) Piwernetz, K., Renner, R., and Hepp, K.D.: Glucose control in mobile type I (insulin dependent) diabetic patients by means of a semi-automatic feedback controlled insulin infusion system. *Diabetologia* 23, 229-234 (1982)
- 30) Piwernetz, K.: Entwicklung eines einfachen rückgekoppelten Insulin-Infusions-Systems und dessen klinische Erprobung. Dissertationsschrift, Ludwig Maximilians Universität München (1982)
- 31) Renner, R., Hepp, K.D., Mehnert, H., Franetzki, M., Kresse, H., and Geisen, K.: Continuous insulin therapy with a portable miniaturized infusion system. *Diabetologia* 13, 427 (1977)
- 32) Renner, R., Hepp, K.D., Mehnert, H., and Franetzki, M.: Continuous intravenous insulin therapy with a miniaturized open-loop system. *Horm. Metab. Res. Suppl. Ser.* 8, 186-190 (1979)
- 33) Renner, R.: Diabetes mellitus: Neuere Ansätze in der Diagnostik. *Med. Klin.* 76, 236-241 (1981)
- 34) Renner, R., Piwernetz, K., Hepp, K.D.: Muskelarbeit bei Typ I Diabetes während einer halbautomatisch geregelten Insulininfusion. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 87, 133-138, J.F. Bergmann Verlag, München (1981)

- 35) Renner, R., Piwernetz, K., Fröhlich, G., Kleppmeier, G., and Hepp, K.D.: Management of Unstable Diabetes with Portable Dosing Devices. In: Proceedings of the International Symposium on Artificial Systems for Insulin Delivery, 20.-23. Sept. 1981, Assisi. Alberti, K.G.M.M., Albisser, M., Brunetti, P., Hepp, K.D. (eds.). Raven Press, New York (1983)
- 36) Renner, R., Piwernetz, K., and Hepp, K.D.: Continuous intraperitoneal insulin treatment in type I (insulin dependent) diabetes - comparison between square wave infusion and bolus application. *Diabetologia* 25, 189 (Abstr.) (1983)
- 37) Renner, R., Piwernetz, K., Hepp, K.D.: Unveröffentlichte Beobachtungen.
- 38) Schade, D.S., Eaton, R.P., Spencer, W.: The peritoneal absorption of insulin in diabetic man: a potential site for a mechanical insulin delivery system. *Metabolism* 28, 195-197 (1979)
- 39) Schade, D.S., Eaton, R.P., Friedmann, N., and Spencer, W.: The intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous routes of insulin delivery in diabetic men. *Diabetes* 28, 1069-1072 (1979)
- 40) Selam, J.L., Slingeneier, A., Chaptal, P.A., Franetzki, M., Prestele, K., and Mirouze, J.: Total implantation of a remotely controlled insulin minipump in a human diabetic. *Diabetes* 31, Suppl. 2, 169A (1982)

- 41) Service, F.J., Molnar, G.D., Rosevear, J.W., Ackerman, E., Gatewood, L.C., and Taylor, W.F.: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19, 644-655 (1970)
- 42) Service, F.J.: Parameters for the Assessment of Glycemic Control. In: *New Approaches to Insulin Therapy*. Irsigler, K., Kunz, K.N., Owens, D.R., Regal, H. (eds.), 237-244, MTP-Press Ltd., Lancaster, England (1981)
- 43) Siemens AG: Technische Daten und Benützungshinweise der Insulinpumpen Promedos E 1 und des Dosiergerätes DFA 1 bzw. des Programmiergerätes PFA 1.
- 44) Slama, G., Hautecouverture, M., Assan, M., and Tchobroutsky, G.: One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. *Diabetes* 23, 732-738 (1974)
- 45) Tchobroutsky, G.: Relation of diabetes control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 15, 143-152 (1978)
- 46) Walter, H., Kemmler, W., Severin, F., Franetzki, M., Prestele, K., and Mehnert, H.: Implantation of a remote controlled pump for continuous intravenous insulin infusion. *Diabetes* 31, Suppl. 2, 169A (1982)

Herrn Prof.Dr.K.D. Hepp danke ich für die Überlassung dieses Themas und die geduldige und tatkräftige Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr.R. Renner und Herrn Dr.Dr.K. Piwernetz, die mich in die wissenschaftliche klinische Arbeitsweise einführten. Ihre Anregungen hatten wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit.

Den Patienten, die an den Untersuchungen teilgenommen haben, sowie den Schwestern der Station 8 am ehemaligen Städt. Krankenhaus München-Oberföhring danke ich für ihre Mitarbeit.

Meiner Ehefrau Brigitte danke ich besonders für ihre Geduld und die sorgfältige Niederschrift der Arbeit.

Lebenslauf

06.01.1956 Geboren in Dachau als Sohn des Gärtners
Martin Kleppmeier und der Schneiderin
Rosa Kleppmeier, geb. Grundler

1962 Grundschule in Dachau

1966 Wechsel zum Gymnasium Dachau

20.06.1975 Abitur

1975 - 1976 15monatiger Grundwehrdienst in einer
Pioniereinheit in München

1976 Im WS 76/77 Studium der Betriebswirt-
schaftslehre an der Universität Erlangen-
Nürnberg

1977 Ab SS 77 Medizinstudium an der Ludwig
Maximilians Universität München

03.04.1979 Physikum

11.04.1980 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

18.08.1980 Beginn der vorliegenden Dissertations-
arbeit an der Med. Abteilung des Städt.
Krankenhauses München-Oberföhring
(Leitung Prof.Dr.K.D. Hepp)

02.04.1982 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

18.04.1983 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

22.04.1983 Approbation als Arzt

23.06.1983 Eheschließung mit der Medizinstudentin
Brigitte Nischwitz

01.07.1983 Stationsarzt auf der Chirurgischen Ab-
teilung des Kreiskrankenhauses Mallers-
dorf/Ndb. (Leitung Chefarzt Dr. Pickl)

31.06.1985 bis

01.07.1985 seit Stationsarzt auf der II Med. Abteilung
des Krankenhauses der Schwesternschaft
des Roten Kreuzes München (Leitung Chef-
arzt Dr. Korinth)

